

# Полушарные особенности влияния Церебролизина на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт

В.В. Кузнецов, В.Н. Бульчак

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

**Резюме.** В статье представлен анализ механизмов влияния Церебролизина на функциональное состояние головного мозга у 24 больных пожилого возраста (средний возраст составил  $61,3 \pm 2,4$  года), перенесших атеротромботический ишемический инсульт (в восстановительный период). Было выяснено, что у больных, перенесших ишемический инсульт, Церебролизин улучшает церебральную гемодинамику как в экстра-, так и в интракраниальных сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов пораженного и интактного полушарий. У больных с локализацией инсульта в правой гемисфере изменения биоэлектрической активности головного мозга под влиянием Церебролизина характеризуются увеличением мощности в диапазоне  $\delta$ - и  $\alpha$ -ритмов в двух полушариях на фоне снижения мощности в диапазоне  $\theta$ -ритма в пораженном полушарии и некоторого снижения частоты  $\alpha$ -ритма. У больных с левополушарным инсультом Церебролизин снижает мощность в диапазоне  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов в двух полушариях и повышает частоту  $\alpha$ -ритма. Церебролизин оказывает более выраженное влияние на структуру биоэлектрической активности головного мозга у больных с локализацией инсульта в левом полушарии. У больных, перенесших ишемический инсульт, Церебролизин гармонизирует взаимосвязи между церебральной гемодинамикой и частотным спектром биоэлектрической активности головного мозга.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, больные пожилого возраста, функциональное состояние головного мозга, Церебролизин.

Одной из актуальных проблем современной ангионеврологии является инсульт, что обусловлено значительной распространенностью и высокой инвалидизацией [38]. Инвалидизация после инсульта достигает 3,2 на 1000 населения и занимает 1-е место среди всех причин первичной инвалидизации. Из 80% больных, перенесших инсульт, 10% становятся тяжелыми инвалидами и нуждаются в постоянной посторонней помощи, 55% не удовлетворены качеством жизни и лишь менее 15% выживших пациентов могут вернуться к своей деятельности [12, 18, 49].

Согласно принятой в 2006 г. Хельсинбургской декларации, к 2015 г. основная цель ре-

абилитации после инсульта заключалась в том, что более чем 70% больных через 3 месяца после инсульта должны быть независимы в повседневной жизни. К сожалению, эта декларация не реализована [49]. Основные задачи реабилитации включают: восстановление нарушенных функций, профилактику постинсультных осложнений, психическую и социальную реабилитацию. В то же время процессы восстановления и компенсации нарушенных функций происходят за счет морфофункциональной и биохимической реорганизации центральной нервной системы (ЦНС) [2]. Установлено, что в системе восстановительных процессов в мозге важным зве-

© В.В. Кузнецов, В.Н. Бульчак

ном является нейропластичность [2]. Нейропластичность реализуется на молекулярном, синаптическом, нейронном уровнях [2, 21, 46]. Значительное влияние на процессы пластичности оказывает состояние церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга [2, 21, 42, 46]. Следует отметить, что у больных, перенесших ишемический инсульт, отмечаются изменения церебральной гемодинамики, характеризующиеся снижением линейных скоростей кровотока, повышением периферического сопротивления в сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов (ВББ) [1, 9-11, 15]. Более выраженная гипоперфузия мозга наблюдается в артериях на стороне ишемического очага инсульта. Кроме того, при мозговом инсульте нарушаются механизмы ауторегуляции церебрального гомеостаза [15]. Тяжесть нарушений церебрального кровотока коррелирует со степенью выраженности неврологического дефицита, а следовательно, с объемом ишемического очага [1, 9, 10].

Объединение усилий фундаментальных нейронаук и клинической неврологии способствовало выявлению каскада патобиохимических процессов при ишемии мозга и разработке эффективных путей защиты мозга от ишемических повреждений. В настоящее время представлена временная последовательность нарушений молекулярно-генетических и функционально-биохимических процессов, обусловленных ишемией. Энергетический дефицит, глутаматная эксайтотоксичность, нарушение кальциевого гомеостаза, лактатацидоз, оксидантный стресс, локальное воспаление, апоптоз — это основные звенья ишемического каскада, который формируется в острый период инсульта; отдельные проявления этого каскада характерны и для восстановительного периода инсульта [42].

В восстановительном периоде инсульта отмечается гипоперфузия мозга, изменение нейрометаболических, нейроиммунотрофических, регенеративных процессов, происходит морфофункциональная реорганизация нейроэргических систем [15, 53]. Наличие тесной взаимосвязи начальных и отдаленных последствий ишемии, а также общность их механизмов определяет необходимость проведения нейротрофической терапии и нейропротекции у больных как в острый, так и в восстановительный период инсульта [2, 25, 29, 46].

В системе реабилитации активно применяются препараты, воздействующие на отдельные звенья ишемического каскада, обладающие нейропротективным эффектом [29]. К таким препаратам относится Церебролизин. Следует отметить, что эффективность Церебролизина доказана не только 65-летним опытом применения, но и результатами 76 клинических исследований, 30 из которых являются двойными слепыми [47].

Церебролизин является комплексным препаратом, содержащим низкомолекулярные пептиды головного мозга молодых свиней со средним молекулярным весом 3000 дальтон, свободные аминокислоты, витамины В<sub>1</sub> и В<sub>12</sub>, токоферол, фолиевую кислоту и микроэлементы [6]. Доказано присутствие в его составе нескольких нейропептидов (CNTF, GDNF, IGF-2 и IGF-1), обладающих свойствами естественных факторов роста [5, 20].

Церебролизин — нейропептидный препарат с нейропротекторным и нейротрофическим действием. Плейотропные эффекты влияния Церебролизина охватывают многие звенья патогенетической цепи ишемического каскада [17, 43]. Нейропротективное воздействие Церебролизина при ишемии реализуется прежде всего посредством антиоксидантного и антиапоптотического эффектов [24, 32, 44]. Механизм нейропротекторной активности Церебролизина связан с нейтрализацией эксайтотоксического действия глутамата и со стабилизирующим действием нейропептидов на специфический гентранспортер глюкозы через гематоэнцефалический барьер на уровне тРНК. Церебролизин значительно увеличивает зону проницаемости гематоэнцефалического барьера для глюкозы, повышая ее концентрацию в мозговой ткани [28]. Установлено прямое стимулирующее влияние Церебролизина на аэробный энергетический метаболизм и уменьшение содержания лактата [51].

Церебролизин оказывает выраженное нейроиммунотрофическое действие, тем самым снижая развитие воспалительных явлений в ткани и препятствуя гибели нейрональных структур [23].

Нейротрофическое действие Церебролизина было показано в эксперименте Y. Tatebayashi. При введении Церебролизина взрослым крысам более чем в 2,5 раза увеличивалось количество вновь образованных нервных клеток в зубчатой извилине по сравнению с группой

контроля, а также улучшались показатели пространственной ориентировки [48]. Подобное защитное действие на цитоскелет нейронов было подтверждено и в исследовании Schwab, в котором изучалось действие препарата на модели фокальной ишемии у крыс, вызванной окклюзией средней мозговой артерии с последующей реперфузией [31]. Церебролизин препятствовал развитию дегенеративных процессов и изменению уровня MAP-2 в гиппокампе, таламической и гипоталамической областях. В исследовании Zhang C. и соавт. на модели эмболического инсульта была продемонстрирована способность Церебролизина, вводимого через 24 и 48 часов от начала инсульта, стимулировать процессы нейрогенеза, что способствовало более полному функциональному восстановлению [52].

В нейронах при ишемии под влиянием Церебролизина менее выражены изменения ультраструктур клетки, увеличивается в цитоплазме количество свободных рибосом, полисом, число элементов аппарата Гольджи, наблюдается сохранность митохондрий. Существенную роль в развитии постишемических поражений мозга играют межнейрональные контакты, снижение которых определяет степень выраженности нарушений функции, динамику восстановительного периода и диапазон компенсаторных процессов. При применении Церебролизина остаются более сохранными межнейрональные связи. Нейропротективный и нейротрофический эффекты Церебролизина тормозят развитие патофизиологических процессов ишемического каскада, следствием которого и является клиническая эффективность препарата в лечении острой и восстановительной фаз инсульта [36].

К настоящему времени накоплено большое количество клинических исследований по изучению влияния разных доз Церебролизина (10, 15, 30, 50 мл) на течение острого и восстановительного периодов инсульта [3, 13, 17, 22, 27, 30, 33-36, 41, 45, 47]. У больных, получавших Церебролизин, отмечаются более высокие показатели когнитивных функций (по MMSE), значительно выше коэффициент по шкале инсульта (NIHNS), активнее идет восстановление мышечной силы, чувствительности, психического состояния. Z. Huffer провёл продолжительное наблюдение за больными, получавшими Церебролизин в острый период инсульта, и установил, что у этой категории больных бо-

лее активно происходило восстановление по таким показателям, как индекс Бартела, шкала общего клинического впечатления (CGI) и физическая оценка степени гемиплегии (РНА) [34].

Перспективная оценка эффективности восстановления (по Канадской неврологической шкале, индексу Бартела и шкале общего клинического впечатления (CGI)) у больных инсультом через 3 месяца после лечения Церебролизином свидетельствует об улучшении социальных контактов и параметров физической работоспособности, активации процессов функционального восстановления, особенно у больных, перенесших левосторонний инсульт [30]. Более эффективное влияние Церебролизина на регрессирование неврологического дефицита у больных с левополушарным инсультом отмечено и в исследовании Herrschaft et al. [36]. У больных, перенесших правополушарный инсульт, статистически значимое улучшение происходило только в отношении приема пищи и независимости от посторонней помощи [34]. G.S. Barolin, S. Korpi [27] проанализировали эффективность применения больших доз Церебролизина (50 мл/сут) у больных с ишемическим инсультом в острый и ранний восстановительный периоды заболевания, а также указали на полушарные особенности его действия. У больных с левополушарным инсультом Церебролизин более выраженно улучшал восстановление двигательных, речевых функций, способствовал активизации бытовых и социальных навыков, у правополушарных больных преимущественно влиял на когнитивные процессы [27].

Об эффективности Церебролизина в острый период инсульта свидетельствуют и результаты двойного слепого исследования, проведенного D.F. Muresanu [45]. У больных, получавших Церебролизин, статистически достоверно выше была мышечная сила в конечностях, отмечалось более значительное восстановление чувствительности и показателей когнитивных функций (по MMSE).

Результаты мультицентрового исследования по оценке эффективности применения Церебролизина в дозе 20,0 мл в комплексном лечении ишемического инсульта в острый период свидетельствуют о том, что дополнительная терапия Церебролизином является эффективной и характеризуется более быстрым и полным восстановлением двигательных, ре-

чевых функций и общих функциональных возможностей больных [13].

Влияние Церебролизина на динамику объема очага поражения головного мозга отдельно изучалось в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Шамалова Н.А. и соавт., в котором 47 пациентов получали Церебролизин в дозе 50 мл или плацебо в первые 12 часов от начала инсульта с продолжительностью терапии 10 дней. Изучение динамики морфометрической картины очага поражения головного мозга выявило более быстрый регресс объема инфаркта к 28-м суткам в группе, получавшей Церебролизин [22].

Существенный эффект установлен и в результате *post-hoc* анализа крупного международного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности Церебролизина в лечении острого ИИ CASTA. В подгруппе тяжелых пациентов (NIHSS>12): летальность при применении Церебролизина составила 10% (в контроле — 20%), существенно ускорился процесс реабилитации (на 90-й день после начала лечения разница значений по шкале NIHSS составила менее 3 баллов) [35].

Результаты многочисленных клинических исследований и данные многогранных метаболических эффектов Церебролизина (нейротрофический, нейромодуляторный и антиоксидантный) указывают на целесообразность включения Церебролизина в систему лечения и реабилитации больных, перенесших инсульт (В.И. Скворцова, D. Volc [18, 25, 50]).

Изучение действия нейропептидов (Церебролизин) на различные уровни функционирования мозга при инсульте является насущной потребностью современной нейронауки и клинической практики.

**Цель работы** — анализ механизмов влияния Церебролизина на функциональное состояние головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт (в восстановительный период).

### Материалы и методы

Комплексное клиничко-неврологическое обследование проведено у 24 больных пожилого возраста (средний возраст составил  $61,3 \pm 2,4$  года), перенесших атеротромботический ишемический инсульт, в восстановительный период. Больные получали Церебролизин в дозе 10,0 мл в/в капельно в течение 10 дней.

Программа обследования включала: клиничко-неврологический осмотр, оценку уровня повседневной активности по шкале Барте-ла, общеклинические методы обследования; ультразвуковую доплерографию сосудов головы и шеи на приборе EnVisor (Philips) с определением линейной систолической (ЛССК) и диастолической (ЛДСК) скоростей кровотока, индекса резистентности сосудистой стенки (Ri) и пульсаторного индекса (Pi); анализ структуры биоэлектрической активности головного мозга. Запись ЭЭГ проводилась на 16-канальном электроэнцефалографе Neurofax EEG1100 (Nihon Kohden, Япония). Обследование проводилось до и после лечения Церебролизинном.

### Результаты и их обсуждение

У больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием Церебролизина улучшается мозговое кровообращение, и этот гемодинамический эффект более выражен у больных с локализацией инсульта в левой гемисфере (рис. 1, табл. 1, 2). У больных с левополушарным инсультом статистически достоверно увеличивается ЛССК в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов пораженного и интактного полушарий. Максимальное увеличение ЛССК характерно для средней мозговой артерии (СМА) пораженного и интактного полушарий. У больных также статистически достоверно снижается периферическое сопротивление в отдельных сосудах каротидного бассейна. У больных с локализацией инсульта в правом полушарии увеличивается ЛССК в правой внутренней сонной артерии, позвоночной артерии, двух СМА и ЗМА, а также в базилярной артерии. Отмечается тенденция к снижению периферического сопротивления в отдельных сосудах каротидного бассейна. Степень увеличения ЛССК у больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии выше, чем у больных с правополушарным инсультом (табл. 1, 2).

Таким образом, у больных, перенесших ишемический инсульт, Церебролизин улучшает церебральную гемодинамику, о чем свидетельствует увеличение ЛССК в сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов. У больных с локализацией ишемического инсульта в левой гемисфере увеличение ЛССК

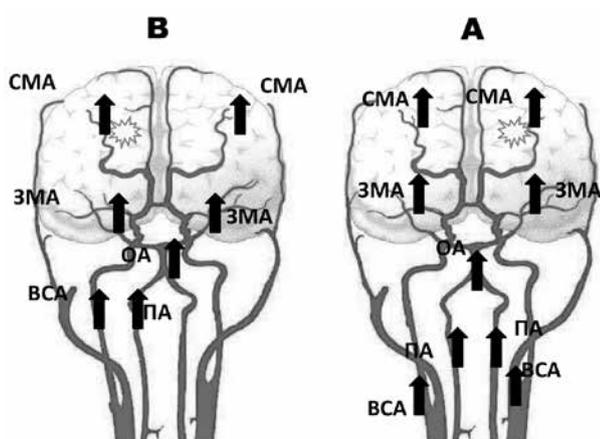
**Таблиця 1** Динамика ЛССК у больных, перенесших ИИ в левом полушарии, до и после лечения Церебролизином, см/с

Сосуды	Полушарие	До лечения	После лечения
ОСА	Пораженное	65,2±1,45	64,02±1,23
ОСА	Интактное	79,2±1,93	82,32±1,89
ВСА	Пораженное	55,6±1,32	61,03±1,32*
ВСА	Интактное	63,9±1,77	68,89±1,84
ПА	Пораженное	36,4±0,89	40,98±0,76*
ПА	Интактное	43,6±1,81	45,61±1,04
ПМА	Пораженное	76,70±1,78	80,05±2,09
ПМА	Интактное	74,00±2,14	75,30±1,57
СМА	Пораженное	83,0±1,53	90,33±1,65*
СМА	Интактное	82,0±2,88	94,93±1,71*
ЗМА	Пораженное	40,3±1,32	49,91±0,53*
ЗМА	Интактное	47,1±0,66	51,05±0,65*
БА		46,8±1,25	52,96±1,26*

Примечание для табл. 1, 2: \* — статистически достоверные отличия ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2** Динамика ЛССК у больных, перенесших ИИ в левом полушарии, до и после лечения Церебролизином, см/с

Сосуды	Полушарие	До лечения	После лечения
ОСА	Интактное	66,29±1,79	66,14±1,83
ОСА	Пораженное	72,36±1,21	65,30±0,98
ВСА	Интактное	50,51±1,07	59,74±1,21*
ВСА	Пораженное	58,13±0,96	63,00±1,07*
ПА	Интактное	29,43±1,78	35,33±0,82*
ПА	Пораженное	37,34±1,17	42,69±0,99*
ПМА	Интактное	62,60±1,87	66,00±2,21
ПМА	Пораженное	63,30±1,54	64,00±1,75
СМА	Интактное	76,21±1,64	91,04±2,13*
СМА	Пораженное	62,90±1,22	79,64±1,99*
ЗМА	Интактное	43,00±0,45	50,85±1,55*
ЗМА	Пораженное	46,40±0,45	51,12±0,64*
БА		45,36±1,61	53,14±1,51*



**Рисунок 1** Мозаика влияния Церебролизина на ЛССК у больных с атеротромботическим ишемическим инсультом в правой (В) и левой (А) гемисфере

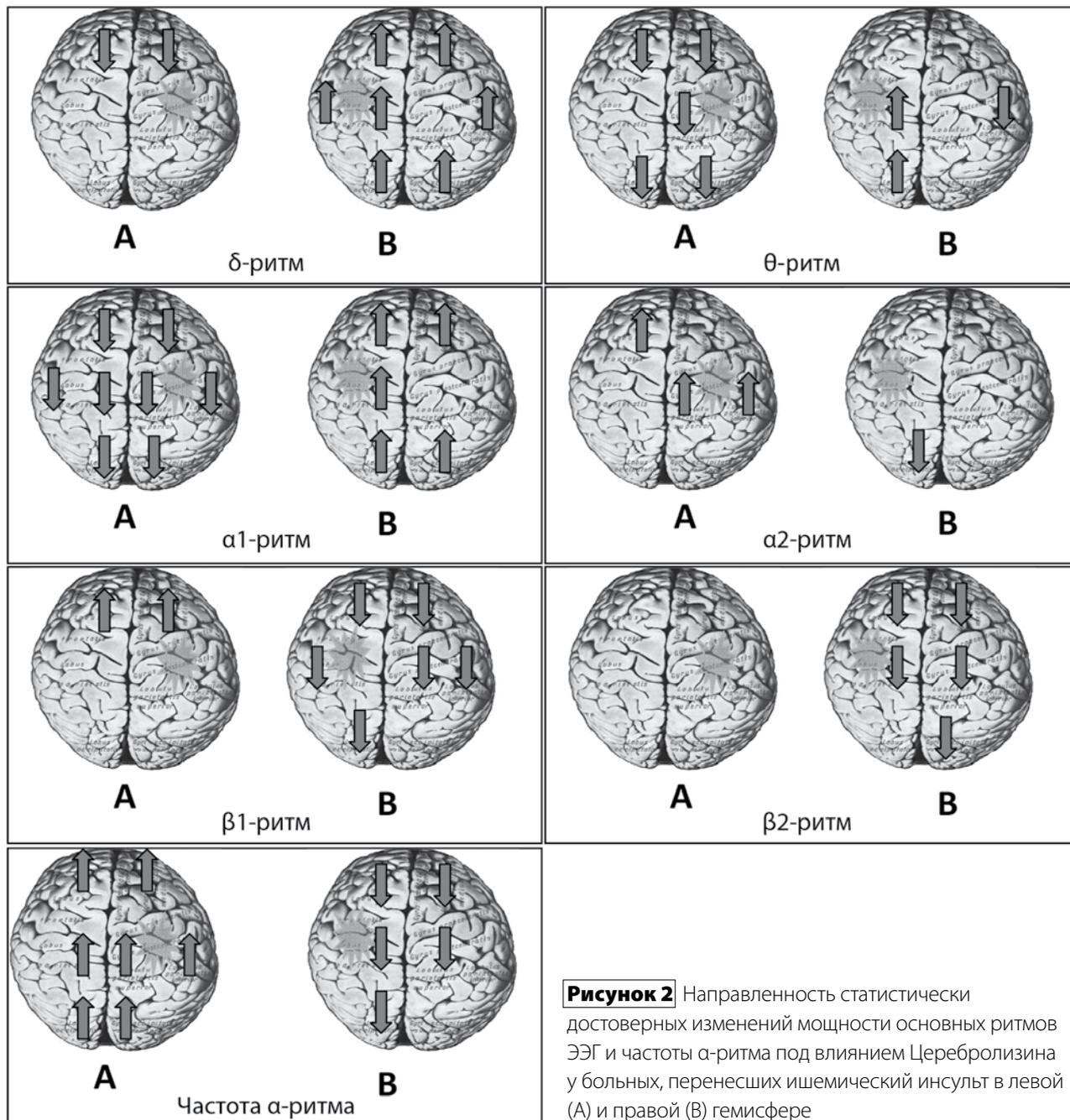
отмечается в экстра- и интракраниальных сосудах пораженного и интактного полушарий, у больных с правополушарным инсультом — в экстракраниальных сосудах только пораженного полушария и в интракраниальных сосудах обоих полушарий.

У больных, перенесших ишемический инсульт, Церебролизин вызывает реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга. Анализ динамики изменений структуры ЭЭГ под влиянием Церебролизина у больных, перенесших инсульт, с учетом полушарной локализации ишемического очага, показал также наличие полушарных особенностей этой реорганизации. На рис. 2 представлена направленность статистически достоверных изменений мощности основных ритмов ЭЭГ до и после курсового приема Церебролизина у больных с локализацией инсульта в правом и левом полушариях. У больных с локализацией инсульта в левой гемисфере статистически достоверно уменьшается в определенных областях пораженного и интактного полушарий мощность в диапазоне медленных ритмов и наиболее выражена в диапазоне  $\theta$ -ритма. Так, в лобных областях двух полушарий снижается мощность в диапазоне  $\delta$ -ритма.

Снижение мощности в диапазоне  $\theta$ -ритма отмечается почти во всех областях пораженного и в затылочных и лобных областях интактного полушарий. Обращает внимание, что под влиянием Церебролизина уменьшается мощность в диапазоне  $\alpha$ -ритма во всех областях двух полушарий на фоне увеличения мощности в диапазоне  $\alpha$ 2-ритма в пораженном полушарии в центральных и височных областях и в лобных областях интактного полушария. В пораженном и интактном полушариях статистически достоверно увеличивается мощность только в диапазоне  $\beta$ 1-ритма в лобных областях.

Динамика частоты  $\alpha$ -ритма до и после Церебролизина свидетельствует об увеличении частоты в двух полушариях: в пораженном во всех областях мозга и в интактном в лобных, центральных и затылочных областях, что свидетельствует о десинхронизирующем эффекте Церебролизина у больных с локализацией инсульта в левом полушарии (табл. 3).

Анализ ЭЭГ под влиянием Церебролизина показал, что для больных с локализацией очага в правом полушарии тип изменений ЭЭГ характеризуется увеличением мощ-



ности в диапазоне медленных ритмов, особенно в диапазоне  $\delta$ -ритма. Так, в лобной, затылочной и височной областях двух полушарий увеличивается мощность  $\delta$ -ритма в пораженном полушарии центральной области и повышается интенсивность  $\theta$ -ритма в центральной и затылочной областях пораженного полушария на фоне некоторого снижения мощности в височной области интактного полушария.

У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии увеличивает мощность в диапазоне  $\alpha$ 1-ритма в лоб-

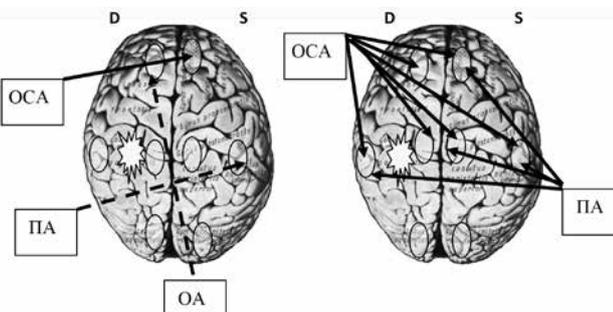
ной и затылочной областях двух полушарий и в центральной области пораженного полушария на фоне снижения частоты  $\alpha$ -ритма в лобных, центральных областях двух полушарий и затылочной области пораженного (рис 2., табл. 3). У больных с правополушарной локализацией инсульта под влиянием Церебролизина снижается мощность в диапазоне  $\beta$ 1-ритма в лобных, височных областях двух полушарий и в затылочной области пораженного и  $\beta$ 2-ритма в лобных, центральных областях как интактного, так и пораженного полушарий.

**Таблиця 3** Динамика частоты  $\alpha$ -ритма до и после лечения Церебролизином у больных, перенесших ишемический инсульт, с учетом локализации ишемического очага, Гц

Области мозга	Полушарие	До лечения		После лечения	
		Больные с локализацией очага в левом полушарии	Больные с локализацией очага в правом полушарии	Больные с локализацией очага в левом полушарии	Больные с локализацией очага в правом полушарии
Лобная	Пораженное	8,35±0,96	9,0±0,16	9,33±0,15	8,59±0,13*
	Интактное	8,79±0,06	9,3±0,14	9,62±0,13*	9,10±0,13
	Пораженное	8,35±0,09	9,3±0,16	9,13±0,15*	8,76±0,12
	Интактное	9,08±0,07	9,8±0,18	9,87±0,13*	9,40±0,10*
	Пораженное	8,79±0,13	9,6±0,16	9,86±0,19*	8,76±0,12
	Интактное	9,08±0,59	9,7±0,13	9,96±0,13*	9,47±0,16
Центральная	Пораженное	8,64±0,18	9,4±0,13	9,28±0,16*	8,98±0,12*
	Интактное	9,43±0,82	9,8±0,12	10,11±1,01*	9,40±0,08*
	Пораженное	8,50±0,17	9,4±0,14	9,18±0,12*	9,07±0,12
	Интактное	9,52±0,75	10,0±0,14	9,96±0,86	9,63±0,14*
Затылочная	Пораженное	8,50±0,12	9,6±0,13	8,98±0,15*	9,12±0,11*
	Интактное	9,57±0,06	10,1±0,16	10,01±0,11*	9,96±0,12
Височная	Пораженное	8,45±0,12	9,7±0,15	9,33±0,13*	9,10±0,11
	Интактное	9,72±0,95	10,2±0,16	10,40±0,19	9,99±0,14
	Пораженное	8,54±0,12	9,5±0,12	9,13±0,13	9,26±0,13
	Интактное	9,67±0,78	10,3±0,14	10,40±1,18	9,85±0,12

Примечание: \* — статистически достоверные отличия между показателями до и после лечения.

В формировании функционально-биохимических механизмов компенсации у больных, перенесших ишемический инсульт, важны межсистемные взаимосвязи между церебральной гемодинамикой и биоэлектрической активностью головного мозга. Инсульт нарушает эти взаимосвязи и формируются парадоксальные. Так, у больных с правополушарным инсультом частота  $\alpha$ -ритма положительно коррелирует с ЛССК в правой ОСА и отрицательно с ЛССК в правой ПА и ОА (общее количество связей — 3) — см. рис. 3.



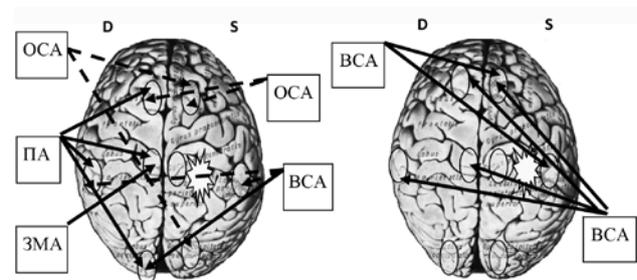
**Рисунок 3** Типы корреляционных портретов между ЛССК в экстра- и интракраниальных сосудах и частотой альфа-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт в правом полушарии, до и после лечения Церебролизином

У больных с левополушарным инсультом более сложные взаимосвязи — частота  $\alpha$ -ритма положительно коррелирует с ЛССК в правой ПА, ЗМА и с левой ВСА на фоне отрицательной корреляции с ЛССК в правой и левой ОСА (общее количество связей — 11) — см. рис. 4.

У больных с правополушарным инсультом Церебролизин усиливает положительные связи ЛССК с частотой  $\alpha$ -ритма преимущественно в пораженном полушарии (рис. 3). Так, ЛССК в правой ОСА коррелирует с частотой  $\alpha$ -ритма в правой и левой височной, центральной и лобной областях и ЛССК в левой ПА с частотой  $\alpha$ -ритма в левой лобной, центральной, височной областях и височной области правого полушария (общее количество корреляционных связей — 10).

У больных с левополушарным инсультом под влиянием Церебролизина в пораженном полушарии частота  $\alpha$ -ритма в височной области положительно коррелирует с ЛССК в левой и правой ВСА (рис. 4). В интактном полушарии частота  $\alpha$ -ритма в височной, центральной, лобной областях коррелирует с ЛССК в левой ВСА (общее количество связей — 6).

Итак, Церебролизин гармонизирует взаимосвязи между частотой основного ритма ЭЭГ ( $\alpha$ -ритмом) и скоростными показателями кровообращения в экстракраниальных сосудах (ОСА, ВСА, ПА) и нивелирует парадоксальные взаимосвязи.



**Рисунок 4** Типы корреляционных портретов между ЛССК в экстра- и интракраниальных сосудах и частотой альфа-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт в левом полушарии, до и после лечения Церебролизином

Таким образом, у больных, перенесших инсульт, тип профиля ЭЭГ под влиянием Церебролизина определяется полушарной локализацией инсульта. Полушарные особенности действия Церебролизина были отмечены и в работе А.Б. Гехт [3]. Под влиянием 10,0 мл Церебролизина (в течение 3 недель) более интенсивный регресс неврологической симптоматики (степень пареза, тонус мышц, речевые, координаторно-двигательные нарушения) был также у больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии. Тип ЭЭГ-реорганизации при левополушарном инсульте характеризовался снижением мощности в диапазоне  $\delta$ -,  $\theta$ - и  $\beta$ -ритмов в пораженном полушарии и уменьшением межполушарной асимметрии. У больных с инсультом в правом полушарии выявлено статистически достоверное увеличение мощности спектра в диапазоне  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов при отсутствии значимых изменений других показателей биоэлектрической активности головного мозга. В связи с тем, что подобные межполушарные особенности ЭЭГ-динамики сопровождались улучшением клинических и других нейрофизиологических параметров, авторы предложили этот тип изменений ЭЭГ у больных с правополушарным и левополушарным инсультом считать особой формой перестройки паттерна биоэлектрической активности мозга и «как отражение изменений церебрального метаболизма вследствие нейрорегуляторного и нейротрофического действия препарата» [3].

Проводился структурный анализ особенностей действия Церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга у больных с нарушением мозгового кровообращения в острый период [14]. Выделено 3 типа ЭЭГ-реакций на фармакологическое воздействие Церебролизина. Полагают, что тип ЭЭГ-реакций на Церебролизин у больных инсультом в большей мере зависит от «степени морфо-структурных изменений ЦНС при инсульте и уровня нарушения взаимодействия различных «этажей» подкорковых образований», так как фармакологические эффекты препарата максимально реализуются именно в пораженных структурах головного мозга. Предложено определять оптимальную терапевтическую дозу Церебролизина для больных инсультом не

только с учетом исходной степени неврологического дефицита, но и по данным нейрофизиологического мониторинга, применяя метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна в оценках типов реакции ЦНС на Церебролизин. Возможно, проведение анализа ЭЭГ-паттернов у больных инсультом следует проводить не только с учетом степени неврологических нарушений, но и полушарной локализации инсульта, что позволит определить некоторые механизмы формирования полушарных особенностей действия Церебролизина у больных инсультом. Базируясь на данных о функционально-биохимической асимметрии головного мозга и полушарных клиничко-неврологических особенностях течения инсульта, обсудим возможные механизмы различных полушарных типов ЭЭГ у больных инсультом под влиянием Церебролизина. Определяющую роль в полушарных особенностях ЭЭГ-реакции на Церебролизин имеет различная функционально-биохимическая связь правого и левого полушарий со стволовыми структурами мозга. Установлено, что у левого полушария более жесткие связи с ретикулярной формацией, у правого — с диэнцефальными и лимбическими структурами [7, 8].

Для больных инсультом характерны также различные степени взаимосвязи между изменениями ЭЭГ и клиническим состоянием по шкале NIHSS в зависимости от полушарной локализации ишемического очага. У больных с инфарктом мозга в правом полушарии отмечается статистически достоверная корреляция между клинической характеристикой и мощностью в диапазоне  $\alpha$ -активности ( $r = -0,45$ ) в пораженном полушарии и в диапазоне  $\delta$ -ритма в обоих полушариях ( $r = 0,63$  и  $r = -0,68$  соответственно). У больных с очагом в левом полушарии клиническая характеристика коррелирует с мощностью  $\alpha$ -ритма ( $r = -0,45$  и  $r = -0,37$ ) и  $\delta$ -ритма ( $r = 0,59$  и  $r = 0,40$ ) в обоих полушариях. Таким образом, у больных с локализацией очага в правом и левом полушариях наблюдаются различные взаимосвязи показателей мощности в диапазоне отдельных ритмов ЭЭГ с тяжестью клинического состояния [19].

У больных перенесших инсульт, отмечают полушарные различия интегральных индексов мощности ритмов, характеризующих структуру ЭЭГ в целом. При активации

мозга больше выражено увеличение индекса в левом полушарии, чем в правом. У больных с левополушарным инсультом активнее происходит и восстановление спектрально-мощностных показателей ЭЭГ по сравнению с правополушарным инсультом [16, 21].

Инсульт вызывает изменения метаболизма и сопровождается реорганизацией межполушарных взаимосвязей. У больных с правополушарным инсультом более выражены изменения метаболизма мозга и внутрислошарных взаимосвязей, что также может влиять на формирование полушарных ЭЭГ-реакций на различные фармакологические препараты [9].

В формировании полушарных особенностей внутрислошарных и межсистемных взаимосвязей электрогенеза мозга важен и биохимический аспект. В настоящее время по содержанию многих нейромедиаторов и активности метаболизма установлена полушарная асимметрия. Так, уровень N-ацетиласпартата, холина, инозитола выше в правом таламусе, пейсмейкере  $\alpha$ -ритма, а содержание норадреналина — в левом таламусе. Биохимическая асимметрия характерна и для коры в целом. В коре правого полушария больше содержится ГАМК, серотонина, выше активность ферментов (КОМТ-ацетилтрансферазы, MAO) [26, 40], а в левом гипоталамусе выше содержание норадреналина [39]. Итак, учитывая, что механизмы действия Церебролизина на ЦНС в значительной степени обусловлены влиянием на нейротрофические процессы и нейромедиаторные системы, наличие функционально-биохимической асимметрии мозга обуславливает межполушарные различные типы ЭЭГ-реакции на Церебролизин у больных с право- и левополушарным инсультом [21].

Таким образом, различная связь правого и левого полушарий со стволовыми структурами мозга, наличие нейробиохимической и метаболической асимметрии, с одной стороны, с другой — влияние Церебролизина на нейротрофические процессы и нейромедиаторные системы, дает основание полагать, что функционально-биохимическая асимметрия определяет полушарные особенности влияния Церебролизина у больных инсультом на биоэнергетические и гемодинамические процессы. Более гармоничное влияние Церебролизина на биоэлектрическую актив-

ность головного мозга и церебральную гемодинамику у больных с локализацией инсульта в левой гемисфере обуславливает у этой категории больных, по сравнению с больными с локализацией инсульта в правом полушарии, более активное влияние на клинико-неврологическую динамику.

Полагаем, что полученные данные о полушарных особенностях влияния Церебролизина на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга могут послужить нейрофункциональной основой для специализированного применения пептидных биорегуляторов в ангионеврологии.

### Выводы

На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. У больных, перенесших ишемический инсульт, Церебролизин улучшает церебральную гемодинамику как в экстра-, так и в интракраниальных сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов пораженного и интактного полушарий. Гемодинамический эффект более выражен у больных с локализацией ишемического инсульта в левой гемисфере.
2. Тип изменений структуры ЭЭГ у больных инсультом под влиянием Церебролизина определяется полушарной локализацией ишемического очага.
3. У больных с локализацией инсульта в правой гемисфере изменения биоэлектрической активности головного мозга под влиянием Церебролизина характеризуется увеличением мощности в диапазоне  $\delta$ - и  $\alpha$ -ритмов в двух полушариях на фоне снижения мощности в диапазоне  $\theta$ -ритма в пораженном полушарии и некоторого снижения частоты  $\alpha$ -ритма.
4. У больных с левополушарным инсультом Церебролизин снижает мощность в диапазоне  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов в двух полушариях и повышает частоту  $\alpha$ -ритма.
5. Церебролизин оказывает более выраженное влияние на структуру биоэлектрической активности головного мозга у больных с локализацией инсульта в левом полушарии, что в определенной степени обусловлено как нейробиохимической асимметрией мозга, так и особенностями постинсультной полушарной реорганиза-

- ции метаболизма и церебральной гемодинамики у этой категории больных.
- У больных, перенесших ишемический инсульт, Церебролизин гармонизирует взаимосвязи между церебральной гемодинамикой и частотным спектром биоэлектрической активности головного мозга.
  - Положительное влияние Церебролизина на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт, дает основания рекомендовать включение Церебролизина в комплексную систему реабилитации этой категории больных.

### Список использованной литературы

- Белокошкова С.Г. Допплерографическая оценка церебральной гемодинамики у больных в отдаленном периоде инсульта / С.Г. Белокошкова // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2005. — № 4 (2). — С. 60-65.
- Боголепова А.Н. Проблема нейропластичности в неврологии / А.Н. Боголепова, Е.И. Чуканова // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 8. — С. 69-72
- Гехт А.Б. Лечение инсульта в восстановительном периоде — применение церебролизина // IV Международный симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». — М., 2002. — С. 46-55.
- Голик В.А., Гондуленко Н.А., Мороз Е.Н. и др. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине: клинико-экспертные сопоставления (10-летний украинский опыт) // Український вісник медико-соціальної експертизи. — 2014. — № 1(11). — С. 14-21.
- Громова О.А. Олигопептидная мембранная фракция церебролизина / О.А. Громова, В.Е. Третьяков, С.А. Мошковский и др. // Журн. неврол. и психиат. — 2006. — № 106 (7). — С. 68-70.
- Громова О.А., Красных Л.М., Гусев Е.И., Никонов А.А. Витаминная активность церебролизина // Журн. неврол. и психиат. — 2005. — № 105 (5). — С. 59-61.
- Доброхотова Т.А. Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга. — М.: Медицина, 1977. — 359 с.
- Жаворонкова Л.А. Особенности межполушарной асимметрии ЭЭГ правой и левой как отражение взаимодействия коры и регуляторных систем мозга // Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. — М.: Научный мир, 2004. — С. 287-292.
- Кузнецов В.В. Особенности реорганизации церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга у пациентом, перенесших ишемический и геморрагический инсульт / В.В. Кузнецов, С.Г. Мазур, Д.В. Шульженко // Неврология и нейрохирургия Восточна Европа. — 2015. — № 2 (26). — С. 39-50.
- Кузнецов В.В. Полушарные особенности реорганизации метаболизма, морфологии мозга и церебральной гемодинамики у мужчин и женщин пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, в восстановительный период: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.15. — К., 2006. — 301 с.
- Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С. и др. Особенности церебральной гемодинамики у больных атеротромботическим и кардиоэмболическим ишемическим инсультом в восстановительный период // Международный неврологический журнал. — 2011. — № 2. — С. 18-23.
- Медицинская реабилитация постинсультных больных / Под ред. И.З. Самосюка, В.И. Козьякина, М.В. Лободы. — К.: Здоровье, 2010. — 424 с.
- Мищенко Т.С. и др. Исследование переносимости, безопасности и эффективности терапии церебролизином в дозе 20,0 мл ежедневно // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 2. — С. 15.
- Островая Т.В., Черний В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 2 (9). — С. 48-53.
- Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. — М.: Атмосфера, 2005.
- Петрова Е.А. и др. Динамика спектрально-мощностных характеристик ЭЭГ у больных в остром периоде ишемического инсульта при дополнительной активации пораженного и интактного полушарий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Инсульт (приложение). — С. 250.
- Применение церебролизина при церебральном ишемическом инсульте: Методические рекомендации / Под ред. В.И. Скворцовой. — М., 2006. — 25 с.
- Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. и др. Госпитальный регистр инсульта. Методические рекомендации. — М.: Минздравсоцразвития РФ, 2006. — 24 с.
- Тихонова И.В. и др. Сопоставление клинических, нейрофизиологических и МРТ-показателей у больных в первые сутки полушарного ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Инсульт (приложение). — С. 155.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. — М.: МЦНМО, 2012. — 684 с.
- Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация. Материалы II Всероссийской конференции с международным участием / Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина и В.Ф. Фокина. — М., 15-16 декабря 2010 года. — 915 с.
- Шамалов Н.А. Влияние церебролизина в дозе 50 мл на морфометрическую картину очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте / Л.В. Стаховская, В.И. Скворцова, Н.А. Шамалов и др. // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. — 2010. — № 12. — С. 34-37.
- Alvarez X.A. et al. Neuroimmunotrophic effects of Cerebrolysin in an animal model of hippocampal degeneration induced by  $\beta$ -amyloid // Vascular

- Dementia / Ed. by A.D. Korczyn. — Bologna: Monduzzi Editore, 1999. — P. 233-237.
24. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons / M. Hartbauer, B. Hutter-Paier, G. Skofitsch, M. Windisch // *J. Neural Transm.* — 2001. — Vol. 108, № 4. — P. 459-473.
  25. Auriel E., Bornstein N.M. Early mobilisation following stroke // *European Neurological Review.* — 2013. — Vol. 8 (2). — P. 141-143.
  26. Banegas I. et al. Angiotensinase activity in asymmetrically distributed in the amygdale, hippocampus and prefrontal cortex of the rat // *Behavioral. Brain Research.* — 2005. — Vol. 156, № 2. — P. 321-326.
  27. Barolin G.S., Koppi S., Kapeller E. Old and new aspects of stroke treatment with emphasis on metabolically active medication and rehabilitative outcome // *Euro. Rehab.* — 1996. — Vol. 3. — P. 135-143.
  28. Boado R.J. In vivo upregulation of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived peptides // *Europ. J. Neurol.* — 1999. — Vol. 6 (Suppl. 3). — P. 37.
  29. Bornstein N., Poon W.S. Accelerated recovery from acute brain injuries: clinical efficacy of neurotrophic treatment in stroke and traumatic brain injuries // *Drugs Today (Barc.)* — 2012. — Vol. 48 (Suppl. A). — P. 43-61.
  30. Domzal et al. Cerebrolysin in treatment of acute ischemic stroke // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 1995. — Vol. 29 (3). — P. 325-331.
  31. Effects of Cerebrolysin on cytoskeletal proteins after focal ischemia in rats / M. Schwab, I. Antonow-Schlorke, U. Durer, R. Bauer // *J. Neural. Transm. Suppl.* — 1996. — Vol. 47. — P. 279
  32. Gonzales M. Antioxidant systemic effect of short-term cerebrolysin administration, ageing and dementia / M. González, L. Francis, O. Castellano // *Journal of Neural. Transmission.* — 1998. — Suppl 53. — P. 331-341.
  33. Haffner Z. Efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke. Final Study Report. — 2000. — P. 1-34.
  34. Haffner Z., Javor L., Windisch M., Gmeinbauer R. Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke. Abstract. 31st International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education. Hungary // *Cephalalgia Hungarica.* — 1999. — P. 133-152.
  35. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. Cerebrolysin in Patients with acute Ischemic Stroke in Asia results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43 (3). — P. 631-636.
  36. Herrschaft H. Wirksamkeit von Cerebrolysin bei akutem ischämischen Hirninfarkt. Integrierter klinischer Studienbericht. — 1998. — P. 1-74.
  37. Hutter-Paier B., Steiner E., Windisch M. Cerebrolysin protects isolated cortical neurons from neurodegeneration after brief histotoxic hypoxia // *J. Neural. Transm.* — 1998. — Vol. 53 (Suppl.). — P. 351-361.
  38. Geyer J.D., Gomes C.R. // *Stroke.* — 2009. — P. 361.
  39. Jayasundar R. Human brain: biochemical lateralization in normal subjects // *Neurol. India.* — 2002. — Vol. 5, № 3.
  40. Kurup R.K., Kurup P.A. The concept of cerebral chemical dominance // *Int. J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 113, № 7. — P. 957-970.
  41. Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D.; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischemic hemispheric stroke // *Int. J. Stroke.* — 2013. — Vol. 8 (2). — P. 95-104.
  42. Liebeskind D.S., Qureshi M.H., Pranevicius O. et al. Therapeutic Strategies in cerebral ischemia / Ed. by D.S. Liebeskind. — Oxford: Clinical Publishing, 2011. — 152 p.
  43. Masliah E., Díez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders // *Drugs Today (Barc.)* — 2012. — Vol. 48 (Suppl. A). — P. 3-24.
  44. Moessler H., Frey W. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage // *Am. J. Neuroprotect. Neuroregen.* — 2009. — Vol. 1. — P. 62-68.
  45. Muresanu D.F. Cerebrolysin Treatment Efficacy Study In Middle Cerebral Artery Ischemic Stroke Patients. Report. — 1999. — P. 1-34.
  46. Neuroplasticity and Rehabilitation / Editor S.A. Raskin // *The Guilford Press.* — 2011. — 351 p.
  47. SPC — Summary of product characteristics (Cerebrolysin). Ever Neuro Pharma, Austria 2014. — P. 44.
  48. Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L., Iqbal K., Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis: a Effects of Cerebrolysin on cytoskeletal proteins after focal ischemia in rats / M. Schwab, I. Antonow-Schlorke, U. Durer, R. Bauer // *J. Neural. Transm. Suppl.* — 1996. — Vol. 47. — P. 279.
  49. Thrift, A.G. et al. Global stroke statistics. International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society. — 2014. — Vol. 9. — P. 1-6.
  50. Volc D. Клиническая эффективность церебролизина при лечении острого ишемического инсульта // Клинический экспертный доклад о лекарственном препарате церебролизин. — М., 2002.
  51. Windisch M., Gschane A., Hutter-Paier B. Neurotrophic activities and therapeutic experience with brain derived peptide preparation // *J. Neural. Transm.* — 1998. — Vol. 53 (suppl.). — P. 289-298.
  52. Zhang C., Chopp M., Cui Y., Wang L., Zhang R., Zhang L. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke // *J. Neurosci. Res.* — 2010. — Vol. 88. — P. 3275-3281.
  53. Zhang Z.G., Chopp M. Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 491-500.

Надійшла до редакції 16.06.2017 р.